

PT/BR 03/00134

#2



REC'D 17 OCT 2003
WIPO PCT

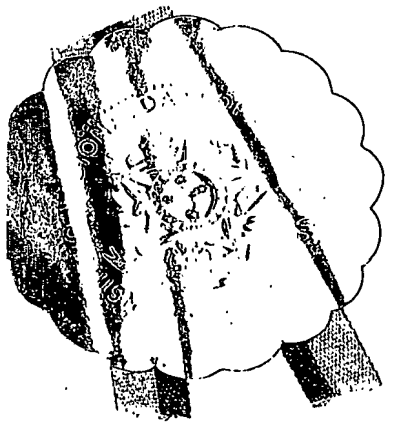
REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
Ministério do Desenvolvimento, da Indústria e Comércio Exterior.
Instituto Nacional da Propriedade Industrial
Diretoria de Patentes

CÓPIA OFICIAL
PARA EFEITO DE REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

O documento anexo é a cópia fiel de um
Pedido de Patente de Invenção
Regularmente depositado no Instituto
Nacional da Propriedade Industrial, sob
Número PI 0204130-8 de 18/09/2002.

Rio de Janeiro, 26 de setembro de 2003.



GLÓRIA REGINA COSTA
Chefe do NUCAD
Mat. 00449119

Protocolo

Número (21)

DEPÓSITO

Pedido de Patente ou de
Certificado de Adição



(NPI)

PI0204130-8

depósito / /

Escreva legivelmente para clareza (número e data de depósito)

1fr

Ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial:

O requerente solicita a concessão de uma patente na natureza e nas condições abaixo indicadas:

1. Depositante (71):

1.1 Nome: **UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP E FAPESP**

1.2 Qualificação:

1.3 CNPJ/CPF (se houver): **63025530000104**

1.4 Endereço completo: **Av. Prof. Luciano Gualberto, Trav. "J", 374 - 7º Andar - Butantã - São Paulo - S. P. - 05508-900**

1.5 Telefone: **(11) 3091.4474**

FAX: **(11) 3031.0922**

☒ Continua em folha anexa

2. Natureza:

☒ 2.1 Invenção

☐ 2.1.1 Certificado de Adição

☐ 2.2 Modelo de Utilidade

Escreva, obrigatoriamente e por extenso, a Natureza desejada: **INVENÇÃO**

3. Título da Invenção, do Modelo de Utilidade ou Certificado de Adição (54):

"USO DE EXTRATO DE POTHOMORPHE UMBELLATA PARA PREPARAR COMPOSIÇÕES DERMOCOSMÉTICA E/OU FARMACÊUTICA PARA PREVENÇÃO E/OU COMBATE ..."

☒ Continua em folha anexa

4. Pedido de Divisão do pedido nº. , de

5. Prioridade Interna – O depositante reivindica a seguinte prioridade

Nº de depósito

Data de Depósito

(66)

6. Prioridade - O depositante reivindica a(s) seguinte(s) prioridade(s):

País ou organização de origem	Número do depósito	Data do depósito

☐ Continua em folha anexa

7. Inventor (72):

☐ Assinale aqui se o(s) mesmo(s) requer(em) a não divulgação de seu(s) nome(s)
(art. 6º § 4º da LPI e item 1.1. do Ato Normativo nº 127/97))

7.1 Nome: **SILVIA BERLANGA DE MORAES BARROS**

7.2 Qualificação: **Prof. Universitária, bras., casada, R.G.: 4.239.908, CPF: 754.254.088-20**

7.3 Endereço: **Rua Caiowáa, 1.236 - Apto. 204 - São Paulo**

7.4 CEP: **05018-001**

7.5 Telefone **(11) 3091.4474**

☒ Continuação de folha anexa

8. Declaração na forma do item 3.2. do Ato normativo nº 127/97:

☐ em anexo

9. Declaração de divulgação anterior não prejudicial (Período de graça):

☐ em anexo

10. Procurador (74):

10.1 Nome e CPF/CGC: **SERGIO MUNIZ OLIVA FILHO** 117.703.268-63

10.2 Endereço completo: **Av. Prof. Luciano Gualberto, Trav. "J", 374 - 7º. Andar - Butantã - São Paulo - S. P.**

10.3 CEP: **05508-900**

10.4 Telefone **(11) 3091.4474**

11. Documentos anexados (assinale e indique também o número de folhas):

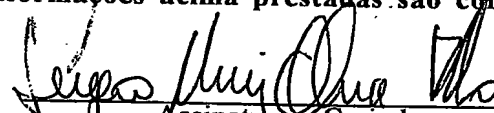
(Deverá ser indicado o nº total de somente uma das vias de cada documento)

<input checked="" type="checkbox"/>	11.1 Guia de Recolhimento	1 fls.	<input checked="" type="checkbox"/>	11.5 Relatório Descritivo	16 fls.
<input checked="" type="checkbox"/>	11.2 Procuração	2 fls.	<input checked="" type="checkbox"/>	11.6 Reivindicações	7 fls.
<input type="checkbox"/>	11.3 Documentos de prioridade	fls.	<input checked="" type="checkbox"/>	11.7 Desenhos	5 fls.
<input type="checkbox"/>	11.4 Doc. de contrato de Trabalho	fls.	<input checked="" type="checkbox"/>	11.8 Resumo	2 fls.
<input checked="" type="checkbox"/>	11.9 Outros (especificar): Autorização Do Inventor				2fls.
	11.10 Total de folhas anexadas:				35fls.

12. Declaro, sob pena da Lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras

São Paulo, 18 de 09 de 2002.

Local e Data


Assinatura e Carimbo
SERGIO MUNIZ OLIVA FILHO
Procurador

1. Interessado:

1.1. Nome: UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP

1.2. CNPJ/CPF.: 63.025.530/0001-04

**1.3. Endereço Completo: Av. Prof. Luciano Gualberto, Trav. "J", 374 - 7º. Andar -
Cidade Universitária - Butantã - S. P. - 05508-900**

1.4. Telefone: (11) 3091.4474

1.5. FAX: (11) 3031.0922

1. Interessado:

1.1. Nome: FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO - FAPESP

1.2. CGC/CPF.: 43.828.151/0001-45

1.3. Endereço Completo: Rua Pio XI, 1500 - Alto da Lapa - São Paulo - SP

1.4. Telefone: (11) 3838.4000

1.5. FAX.: (11) 3645.4167



3. Título da Invenção, do Modelo de Utilidade ou do Certificado de Adição (54):

"USO DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA* PARA PREPARAR COMPOSIÇÕES DERMOCOSMÉTICA E/OU FARMACÊUTICA PARA PREVENÇÃO E/OU COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA PELE, ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU CÂNCER DE PELE; COMPOSIÇÃO PARA PREVENÇÃO E/OU COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA PELE, ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU CÂNCER DE PELE À BASE DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA* E MÉTODO DE APLICAÇÃO DAS COMPOSIÇÕES DERMOCOSMÉTICA E/OU FARMACÊUTICA PREPARADAS À BASE DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA* PARA PREVENÇÃO E/OU COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA PELE, ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU CÂNCER DE PELE"

sf

7. Inventor:

7.1. Nome: SILVIA BERLANGA DE MORAES BARROS

7.2. Qualificação: Brasileira, casada, professora universitária, portadora do R.G. nº 4.239.908 do C.P.F. nº 854.254.088-20, residente e domiciliada à Rua Caiowáa, 1.236, apto. 204, São Paulo – S.P., 05508-900.

7.3. Nome: CRISTINA DISLICH ROPKE

7.4. Qualificação: Brasileira, casada, farmacêutica-bioquímica, portadora do R.G. nº 19.709.116-7 e do C.P.F. nº 269.431.998-03, residente e domiciliada à Travessa Francisco Dória de Andrade, 50, Jardim Saúde – S.P., 02341-010.

RELATÓRIO DESCRITIVO

11/12

"USO DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA* PARA PREPARAR COMPOSIÇÕES DERMOCOSMÉTICA E/OU FARMACÊUTICA PARA PREVENÇÃO E/OU COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA PELE, ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU CÂNCER DE PELE; COMPOSIÇÃO PARA PREVENÇÃO E/OU COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA PELE, ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU CÂNCER DE PELE À BASE DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA* E MÉTODO DE APLICAÇÃO DAS COMPOSIÇÕES DERMOCOSMÉTICA E/OU FARMACÊUTICA PREPARADAS À BASE DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA* PARA PREVENÇÃO E/OU COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA PELE, ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU CÂNCER DE PELE"

Campo da invenção

A presente invenção situa-se nas áreas de Farmácia e Medicina e refere-se ao uso do extrato de *Pothomorphe umbellata* para preparar composições dermocosmética e/ou farmacêutica para prevenção e/ou combate ao dano fotooxidativo na pele, envelhecimento cutâneo e/ou câncer de pele, além do método de aplicação das composições dermocosmética e/ou farmacêutica preparadas à base desse extrato, de forma a prevenir e/ou combater o dano causado à pele pela exposição excessiva aos raios ultravioleta do sol e a lâmpadas de bronzamento artificial e alterações causadas pelo envelhecimento cronológico.

Estado da Técnica

A pele é o maior órgão do corpo humano e encontra-se constantemente exposta a fontes geradoras de radicais livres, como a radiação ultravioleta, poluentes do ar e radiação ionizante.

A exposição múltipla à radiação solar, sem proteção adequada, pode produzir efeitos indesejados, como fotoenvelhecimento e fotocarcinogênese (TEDESCO, *et al.*, 1997).

12p

O envelhecimento é acompanhado de uma redução progressiva das funções orgânicas e um aumento da vulnerabilidade à doenças. Particularmente na pele, muitos decréscimos funcionais e patologias associados à idade, são o resultado cumulativo de insultos ambientais com o envelhecimento intrínseco (GILCHREST & YAAR, 1992). O envelhecimento intrínseco é definido pelas mudanças que ocorrem em todos os indivíduos ao longo do tempo, enquanto que o fotoenvelhecimento é a superposição das mudanças atribuídas à exposição solar ao processo de envelhecimento (GILCHREST & YAAR, 1998). Em contraste ao envelhecimento intrínseco, a pele fotoenvelhecida não se caracteriza apenas por uma exacerbação das mudanças causadas pelo envelhecimento cronológico, mas também pela presença de alterações qualitativamente diferentes induzidas pela exposição solar (GILRECHST, 1996).

As alterações degenerativas conseqüentes de exposições repetitivas à radiação solar ocorrem primeiramente em regiões mais expostas, como o rosto, pescoço, braços e mãos. (DELLA CARBONARE & PATHAK, 1992). Macroscopicamente, a pele fotoenvelhecida se apresenta como uma superfície seca, nodular e com um aspecto que lembra couro, com rugas profundas, sulcos acentuados, bolsas e saliências, enquanto que o envelhecimento cronológico (intrínseco) resulta em rugas finas, afinamento e flacidez da pele (EMERIT, 1992; RANGARAJAN & ZATZ, 1999). Além disto, na pele fotoenvelhecida temos a presença de neoplasmas premalignos e malignos (TAYLOR *et al.*, 1990).

13 fr

Estes efeitos parecem estar associados ao impacto direto de fótons no DNA celular e ao impacto indireto de radicais livres e espécies reativas de oxigênio gerados a partir da absorção de radiação ultravioleta por moléculas fotossensíveis (DELLA CARBONARE & PATHAK, 1992). As conseqüências deste impacto são a alteração do padrão de expressão gênica e o dano a componentes celulares (SCHARFFETER-KOCHANEK, 1997). Um exemplo é a indução da síntese de metaloproteínases pelos fibroblastos. Estas enzimas são responsáveis pela degradação de componentes do tecido conjuntivo como colágeno, elastina, proteoglicanas e fibronectina (SCHARFFETER-KOCHANEK, 1997; ONISHI *et al.*, 2000).

Por outro lado, a pele está equipada com uma variedade de antioxidantes como sistemas enzimáticos, antioxidantes de baixo peso molecular polares e apolares, capazes de inibir o dano oxidativo. A vitamina E é o antioxidante lipofílico exógeno mais importante encontrado nos tecidos. Ela age em conjunto com enzimas antioxidantes como a glutathione peroxidase, catalase e superóxido dismutase, assim como com moléculas menores como ácido ascórbico, glutathione e ácido úrico. A degradação direta do α -tocoferol pela radiação UV e a formação de seu radical pode ter influência sobre os demais antioxidantes do sistema, como a vitamina C. Um dos primeiros eventos na célula exposta à radiação ultravioleta é a indução da peroxidação lipídica. Estudos "in vitro", examinando a oxidação de lipoproteínas de baixa densidade, demonstraram que a peroxidação lipídica ocorre quando a vitamina E está quase toda degradada. (ESTERBAUER *et al.*, 1993). Como foi mencionada, a degradação indireta do α -tocoferol se dá pela reação com radicais peroxila e formação de produtos oxidados do

α -tocoferol. Estas reações ocorrem predominantemente no meio lipídico da célula.

124

Existem pelo menos três maneiras pelas quais a concentração de antioxidantes pode ser afetada pela radiação ultravioleta: (1) absorção direta de luz, (2) reação com espécies reativas de oxigênio geradas pelas reações de fotossensibilização e (3) mecanismo de recuperação no qual um antioxidante é poupado a custa de outro (Lopez-Torres *et al.*, 1998).

O estresse oxidativo crônico, como ocorre na vida moderna devido à excessiva exposição ao sol e ao aumento da poluição atmosférica, pode justificar uma suplementação com antioxidantes, a fim de retardar o processo de envelhecimento cutâneo (EMERIT, 1992).

Neste contexto, a aplicação tópica de antioxidantes vem sendo considerada uma estratégia promissora na prevenção deste dano oxidativo à pele. Dados pré-clínicos (BISSET, 1990; LOPEZ-TORRES ET AL., 1997; FUCHS, 1998) e clínicos (MAYER, 1993) consideráveis, foram obtidos, indicando o uso potencial de α -tocoferol, na prevenção do dano fotooxidativo à pele. Além do α -tocoferol, outras substâncias de origem vegetal, como flavonóides e outros compostos vegetais fenólicos têm sido propostos, para aplicação tópica com objetivo de prevenir o dano fotooxidativo à pele (BONINA *et al.*, 1996; SAIJA *et al.*, 1998), oferecendo vantagens como fácil obtenção e menor custo de produção.

Outros antioxidantes têm sido estudados para uso em cosméticos com o objetivo de prevenir o dano fotooxidativo. Entre eles, a vitamina C; compostos de ácido nitroso, que controlam a formação de peróxido; íons de zinco e manganês que servem de nutrientes para bactérias nativas da derme, acelerando a secreção

de substâncias ativas, como a enzima superóxido dismutase e antes do α -tocoferol (FOX, 2000).

Entre as estratégias empregadas na prevenção do dano fotooxidativo à pele, estão o uso de protetores solares (BISSET *et al.*, 1987), de tretinoína (FISCHER *et al.*, 1998), de alfa-hidroxiácidos (GILCHREST, 1996), e antioxidantes (FOX, 2000). Como comentado anteriormente, as espécies reativas de oxigênio são em parte responsáveis pelo dano causado à pele pela exposição excessiva à radiação ultravioleta (FUCHS *et al.*, 1989; SCHARFFETTER-KOSCHANEK, 1997). Portanto, uma diminuição na carga de espécies reativas de oxigênio produzidas pela exposição à radiação UV, representa uma estratégia promissora de proteção contra o dano fotooxidativo.

Atualmente, chamam a atenção os antioxidantes de origem vegetal. Antioxidantes oriundos de produtos naturais que oferecem novas possibilidades de tratamento para doenças mediadas por estresse oxidativo. Algumas enzimas e compostos secundários de plantas superiores foram capazes de proteger tecidos contra dano oxidativo, através da inibição ou sequestro de radicais livres e espécies reativas de oxigênio. (LARSON, 1988). Um estudo "in vitro" investigou o uso potencial de um extrato de alecrim (*Rosmarinus officinales*) no controle do dano fotooxidativo à pele (FOX, 2000). O uso de flavonóides (quercetina, hesperetina e apigenina) como agentes fotoprotetores foi investigado. Por inibirem a peroxidação lipídica de lipossomas de fosfatidilcolina expostos à UV, e por apresentarem uma boa permeação cutânea, os autores do trabalho sugerem que a aplicação tópica de flavonóides pode ser uma boa aliada no tratamento de doenças causadas ou exacerbadas pela radiação ultravioleta na pele (BONINA *et al.*, 1996).

16f

O Brasil possui uma flora extremamente rica em plantas medicinais com grande potencial de fornecer estes agentes antioxidantes. Entre estas plantas, a família Piperáceae, em especial as "pariparobas", são amplamente empregadas em medicina popular. As raízes de *Pothomorphe umbellata* (L.) Miq. foram incluídas na primeira edição da Farmacopéia Brasileira (SILVA, 1926).

A *Pothomorphe umbellata* é uma planta encontrada com frequência nos estados de São Paulo, Minas Gerais, Espírito Santo e sul da Bahia e popularmente conhecida como pariparoba. Ela é empregada na medicina popular para o tratamento de diversos males, como: insuficiência renal hepática, má digestão, bronquite asmática e externamente no tratamento de queimaduras e feridas comuns (MORAES, 1983). Consta da primeira edição do Código Farmacêutico Brasileiro o extrato fluido de pariparoba, o xarope de pariparoba e o xarope desobstruente e ferruginoso de pariparoba (MORAES, 1983). A observação empírica da ação fisiológica dessa planta levou ao seu emprego internamente e em pequenas doses, como excitante das funções do estômago e do fígado, por fazer aumentar o apetite, ativar a digestão tal como um amargo aromático e promover o escoamento da bile, como colagogo que é. Entretanto, têm sido usadas ainda e empiricamente como antiespasmódicos, o que carece, porém ser confirmado por ensaios clínicos. Internamente essas plantas gozam no País, evidentemente, um largo mérito e aceitação que datam de tempos remotos e que vêm dos aborígenes (FREITAS 1999, PECKOLT, 1941).

Em relação à atividade antioxidante do extrato liofilizado da raiz de *Pothomorphe umbellata*, foram feitos ensaios "in vitro" para avaliá-la, utilizando como modelo a auto-oxidação de cérebros de

rato, e esta atividade foi em parte atribuída à presença do 4-nerolidilcatecol (BARROS *et al.*, 1996), um composto fenólico extraído das raízes do vegetal (KIJJOA, 1980). Em outro ensaio "in vitro", o extrato das raízes de *Pothomorphe umbellata* mostrou um potencial antioxidante significativamente maior que o deste composto isolado, sugerindo a presença de compostos adicionais com atividade antioxidante (DESMARCHELIER *et al.*, 1997). Baseado nestes dados foi realizado um estudo para comprovação e avaliação da atividade antioxidante do extrato de *Pothomorphe umbellata* na pele. A aplicação tópica de um extrato liofilizado da raiz de *Pothomorphe umbellata* sobre a pele de camundongos Hairless, causou uma redução de 97% nos indicadores de lipoperoxidação como produção de substância reativas ao ácido tiobarbitúrico e quimiluminescência. Esta atividade antioxidante foi 2,5 vezes maior que a do α -tocoferol, um antioxidante conhecido, aplicado nas mesmas condições (RÖPKE, 1999).

Embora a atividade antioxidante da *Pothomorphe umbellata* seja conhecida, faltam informações a respeito da absorção do princípio ativo pela pele e sobre a formulação mais adequada para servir de veículo para esta droga, além disso, não há estudos específicos sobre a atuação do princípio ativo desta planta no estresse oxidativo causado pela radiação ultravioleta.

Objetivos, Vantagens e Soluções

A invenção ora proposta tem por objetivo demonstrar a ação antioxidante e inibidora da lipoperoxidação na pele apresentada pelo extrato da pariparoba (*Pothomorphe umbellata*), visando o preparo de composições dermocosmética e/ou farmacêutica capazes de prevenir e/ou combater o dano fotooxidativo na pele causado pela exposição excessiva ao sol e ajudar no combate ao fotoenvelhecimento e/ou ao câncer de pele, como alternativa às

substâncias de origem vegetal apresentadas no estado da técnica, além de propor o método de aplicação das composições dermocosmética e/ou farmacêutica preparadas à base do extrato desta planta.

18f

- 5 O emprego do extrato de *P. umbellata* para preparo de um medicamento é bastante interessante por sua viabilidade econômica, devido ao fácil acesso à matéria prima, por ser tratar de uma planta brasileira bastante comum com baixo custo de produção, pelo fato do extrato poder ser obtido de forma simples, não envolvendo técnicas complexas e caras.

Figuras

A seguir, a invenção será descrita e, para melhor compreensão, são apresentadas as figuras:

Figura 1: Concentração de ácido ascórbico ($\mu\text{g/g}$ de pele) na pele de camundongos. Os valores estão representados como porcentagens da média das concentrações de ácido ascórbico na pele de camundongos controle ($174,61 \pm 7,76 \mu\text{g/g}$ de pele); porcentagem do grupo controle irradiado (C + UV), $80,063 \pm 14,57$; do grupo controle gel irradiado (G + UV), $78,59 \pm 19,04$ e do grupo tratado com gel de *P. umbellata* (Pu + UV), $103,74 \pm 22,04$. A diferença entre os grupos não foi considerada significativa. Os valores foram obtidos da média dos resultados de sete animais.

Figura 2: Concentração de α -tocoferol ($\mu\text{g/g}$ de pele) na pele de camundongos. Os valores estão representados como porcentagens da média das concentrações de α -tocoferol na pele de camundongos do grupo controle ($2,70 \pm 0,69 \mu\text{g/g}$ de pele). Porcentagem do grupo controle irradiado (C + UV), $35,05 \pm 11,26$;

do grupo controle gel irradiado (G + UV), 42.90 ± 20.28 e do grupo tratado com gel de *P. umbellata* (Pu + UV), 106.77 ± 28 .

*p < 0.001, considerado muito significativo quando comparado ao grupo controle. Os valores foram obtidos da média dos resultados de sete animais.

Figura 3: Concentração de 4-nerolidilcatecol na pele de camundongos irradiados e não irradiados, tratados com gel de *P. umbellata* (P u, 14.14 ± 3.09 µg/g de pele) e com radiação UVB (P u + UV, 16.00 ± 2.38 µg/g de pele). Os dados representam a média e o desvio padrão de 6 animais.

Figura 4: Pele de camundongo Hairless exposto à radiação ultravioleta (grau 4).

Figura 5: Pele de camundongo Hairless exposto à radiação ultravioleta e tratado com o gel contendo extrato de *Pothomorphe umbellata* (grau 1).

Descrição da invenção

Na presente invenção utiliza-se o extrato da pariparoba (*Pothomorphe umbellata*) que é retirado da raiz dessa planta (comumente encontrada na região sudeste do Brasil). Ele apresenta entre outras, atividade antioxidante, prevenindo o dano fotooxidativo causado pela exposição excessiva ao sol e pelas lâmpadas de bronzeamento artificial. E, apresenta ação inibidora da peroxidação lipídica, um dos primeiros eventos a ocorrer na célula exposta à radiação ultravioleta.

A pele está equipada com uma variedade de antioxidantes como sistemas enzimáticos, antioxidantes de baixo peso molecular polares e apolares, capazes de inibir o dano oxidativo. A degradação indireta do α -tocoferol, que é um antioxidante, se dá pela reação com radicais peroxila e formação de produtos oxidados

do α -tocoferol. Estas reações ocorrem predominantemente no meio lipídico da célula. Uma das formas de atuação do extrato de *P. umbellata* é sobre esses antioxidantes de forma a prevenir os efeitos causados pelo estresse oxidativo da pele, ou seja, o 4-nerolidilcatecol encontrado no extrato da pariparoba atua sobre o α -tocoferol de modo a evitar a sua degradação, e conseqüentemente a de outros antioxidantes do sistema enzimático.

A ação antioxidante da pariparoba (*P. umbellata*) como citado acima, deve-se em parte à presença do 4-nerolidilcatecol no extrato desta planta. Porém, como visto anteriormente, estudos (BARROS *et al.*, 1996) mostraram que o extrato ao ser utilizado apresentou atividade superior ao do 4-nerolidilcatecol de forma isolada. Por isso, a invenção ora proposta utiliza o extrato obtido da raiz desta planta para obtenção de composições dermocosméticas e/ou farmacêuticas.

Composição farmacêutica

Outro aspecto da presente invenção se refere à composição dermocosmética e/ou farmacêutica que compreende como ingrediente ativo o extrato da raiz de *P. Umbellata*. Entenda-se como composição o conjunto formado pelo princípio ativo e os demais ingredientes (excipientes farmacêuticamente aceitáveis) que formam o carreador, bem como qualquer produto que resulta, direta ou indiretamente, da dissociação de um ou mais dos ingredientes, ou de outros tipos de reações ou interações de um ou mais dos ingredientes.

A composição, exemplificada na forma de um dermocosmético, de acordo com a invenção proposta, pode ser preparada segundo métodos conhecidos na técnica, para uso

tópico. Este exemplo ilustra formulação preferida, mas não pretende limitar a invenção de maneira alguma.

21p

A composição ora proposta é formada por:

- a) carboximetilcelulose 0,01- 10,0 %
- b) propilenoglicol 0,001-50,0%
- c) metilparabeno 0,001-3,0%
- d) Extrato padronizado de *Pothomorphe umbellata* de forma que a formulação contenha de 0,005 a 20,0% de 4-nerolidilcatecol.
- e) Água destilada q.s.p. 100,0%

Para o preparo de uma composição eficaz é necessária a padronização do extrato quanto à quantidade de 4-nerolidilcatecol presente no mesmo. Esta determinação é feita em aparelho de cromatografia de alta eficiência acoplado a um detector eletroquímico ou detector de UV.

O preparo da composição desta invenção pode ser por quaisquer métodos bem conhecidos na arte da farmácia e combinada com um carreador farmacêutico de acordo com as técnicas convencionais de composição farmacêutica. No caso, da composição proposta, trata-se de uma apresentação em forma de gel. Mas a apresentação é feita em diversas formas, dependendo da possibilidade de preparo para o uso tópico desejado, por exemplo, para lábios, protetores labiais, para o corpo, protetores solares para o corpo, loção, hidratantes, entre outros. Depois de padronizar o extrato quanto a sua concentração de 4-nerolidilcatecol, este é então, incorporado nas bases cosméticas e/ou farmacêuticas, de modo que se atinja a concentração de princípio ativo desejada.

Em todas as possibilidades, estas devem ser estéreis e estáveis nas condições de manipulação e armazenamento e preservadas contra ação contaminante de microrganismos, como bactérias e fungos.

22b

5 O carreador, além dos citados na composição proposta, pode ser um solvente ou um meio de dispersão contendo, por exemplo: água, etanol, poliol (por exemplo, glicerol, propileno glicol e polietileno glicol líquido), misturas apropriadas e óleos vegetais. Além dos ingredientes acima mencionados, as formulações farmacêuticas descritas, podem incluir de forma apropriada, um ou mais ingredientes carreadores, tais como diluentes, tampões, ligantes, agentes ativos de superfícies, espessadores, preservativos (incluindo anti-oxidantes) e similares e inclusão de outras substâncias.

15 **Doses**

A dosagem efetiva do ingrediente empregado pode variar dependendo da forma de apresentação da composição dermocosmética e/ou farmacêutica, a condição a ser tratada e a severidade da condição a ser tratada, de forma que a quantidade do extrato de *P. umbellata* administrada topicamente seja eficaz. De forma geral, pode-se dizer que a formulação mostra-se eficaz com a presença de no mínimo 0,1% de 4-nerolidilcatecol.

25 A capacidade do extrato de pariparoba e conseqüentemente do 4-nerolidilcatecol de atuar na prevenção e/ou combate ao dano fotooxidativo à pele, envelhecimento cutâneo e câncer de pele pode ser ilustrada em conexão com os seguintes exemplos e figuras não limitantes, apresentados a seguir.

Exemplo 1 - Efeito da aplicação tópica do extrato da raiz de *Pothomorphe umbellata* sobre os antioxidantes de baixo peso molecular, no estresse oxidativo da pele.

23/10

Foram utilizados camundongos Hairless machos (HRS/J), com aproximadamente 10 semanas de idade. Eles foram divididos em quatro grupos, tendo cada um 7 animais. O primeiro grupo recebeu tratamento tópico com gel base sem a presença de *P. umbellata* e o segundo grupo, com gel de *P. umbellata* com concentração de 0,1% de 4-nerolidilcatecol. O terceiro grupo não recebeu tratamento algum. Após duas horas, os animais foram irradiados por uma Lâmpada Philips TL12/40W durante 30 min com uma dose única de radiação UVB (290-320nm), a uma distância de 26 cm. Esta irradiação equivale a $22,95 \times 10^{-2} \text{ J/cm}^2$, duas vezes a dose mínima para causar eritema nestes animais. A radiação foi medida com um sensor UVB. Ainda, um quarto grupo de camundongos não recebeu tratamento, nem foi irradiado.

Após a irradiação, os animais foram sacrificados por deslocamento cervical. O 4-nerolidilcatecol absorvido pela pele e o α -tocoferol dos tecidos dos camundongos sacrificados foram extraídos baseado no método proposto por Burton (BURTON E INGOLD, 1985) e então, se fez a análise quantitativa destes componentes pelo método de cromatografia. Analisou-se também quantitativamente o ácido ascórbico, através da metodologia proposta por Wayner & Burton (WAYNER & BURTON, 1989).

Os resultados obtidos são mostrados nas figuras 1 a 3. Como mostra a figura 1, não foi observada alteração significativa nos níveis de ácido ascórbico na pele de camundongos irradiados, possivelmente devido à dose e o λ de UV empregados. Na figura 2, é possível observar que o tratamento tópico com *P. umbellata* preservou os níveis de α -tocoferol na pele de camundongos

irradiados, protegendo-o da degradação pela radiação UV. Após a irradiação houve um decréscimo significativo ($p < 0,01$) nos níveis de α -tocoferol na pele de camundongos do grupo controle irradiados, enquanto que no grupo tratado com gel de *P. umbellata* o α -tocoferol foi preservado ($p > 0,05$).

Não foi observada diferença entre a concentração de 4-nerolidilcatecol na pele de camundongos irradiados e não irradiados, como mostra a figura 3. A natureza química semelhante do α -tocoferol e do 4-nerolidilcatecol pode aumentar a sua interação, o que explica a preservação dos níveis de α -tocoferol nos camundongos tratados com o extrato de *P. umbellata*. Já na pele dos animais irradiados com UVB ($0,3 \text{ J/cm}^2$), houve uma redução de aproximadamente 60% na concentração de α -tocoferol.

Exemplo 2 – Efeito da aplicação tópica de formulação à base do extrato da raiz de *Pothomorphe umbellata* na prevenção ao fotoenvelhecimento causado pela exposição crônica à radiação ultravioleta.

Utilizou-se neste experimento, uma formulação gel, contendo o extrato de *Pothomorphe umbellata* que obteve a melhor liberação do princípio ativo na pele, em testes anteriores. Foi utilizada uma lâmpada UVB Philips TL12rs 40W para irradiação de camundongos Hairless. Os animais foram irradiados quatro vezes por semana, durante 10 min, por um período de 22 semanas. A dose utilizada foi de $76,5 \text{ mJ/cm}^2$ (aproximadamente 0,7 vez a dose mínima necessária para causar etema nos animais). A dose foi medida em um radiômetro, com um sensor UVB SED 240. Duas horas antes da irradiação, os camundongos foram tratados com gel contendo o extrato de *Pothomorphe umbellata*, na concentração de 0,1% de 4-nerolidilcatecol. Ao mesmo tempo foram irradiados camundongos sem tratamento e tratados com gel sem princípio ativo como

grupos controle. Um quarto grupo controle não foi tratado nem irradiado:

25f

A formação de rugas foi classificada segundo uma escala proposta no modelo experimental de fotoenvelhecimento apresentado por Bisset (BISSET *et al.*, 1987).

Tabela 1: Escala para avaliação do grau de formação de rugas na pele de camundongos Hairless.

GRAU	Descrição da pele
0	Numerosas estriações finas cobrindo o dorso e os lados do corpo, que aparecem e desaparecem com o movimento.
1	Todas as estriações finas no dorso e ao longo da espinha desaparecem. Poucas rugas superficiais e grosseiras perpendiculares à direção cabeça-rabo, que aparecem e desaparecem com o movimento.
2	Rugas grosseiras e permanentes através do corpo.
3	Rugas profundas e permanentes. Pele com aspecto de couro e sem elasticidade.
4	Pele com aspecto coreáceo apresentando lesões de coloração escura no dorso.

Os camundongos tratados com gel de *P. umbellata* (figura 5), visivelmente sofreram menos as consequências da exposição crônica à radiação ultravioleta, do que aqueles que foram irradiados sem serem tratados com o gel de *P. umbellata* (figura 4). Este estudo comprovou a eficácia da formulação na prevenção

ao fotoenvelhecimento causado pela exposição crônica à radiação ultravioleta. Com relação aos animais dos outros grupos, foram observadas alterações causadas pelo fotoenvelhecimento, como rugas profundas e permanentes, aspecto coreáceo da pele e até mesmo lesões foram visíveis.

26p.

Está sendo demonstrado através da presente invenção que a fácil obtenção do extrato de *Pothomorphe umbellata* e sua eficácia como agente antioxidante e inibidor da peroxidação lipídica na pele, faz de formulações contendo esse extrato, uma alternativa importante para prevenção e/ou combate ao dano fotooxidativo, na pele, fotoenvelhecimento cutâneo e ao câncer de pele, preocupações sérias dos agentes de saúde devido ao aumento da exposição à radiação ultravioleta causada pela diminuição a camada de ozônio da Terra.

REIVINDICAÇÕES

27b

1. "USO DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA*" caracterizado pelo fato de ser para preparar composições dermocosméticas e/ou farmacêuticas para prevenção e/ou combate ao dano fotooxidativo na pele, envelhecimento cutâneo e câncer de pele.

2. "USO DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA*" de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato do extrato usado ser obtido da planta *Pothomorphe umbellata*.

10 3. "USO DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA*" de acordo com as reivindicações 1 e 2 caracterizado pelo fato do extrato obtido apresentar atividade antioxidante.

15 4. "USO DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA*" de acordo com as reivindicações 1 e 2 caracterizado pelo fato do extrato obtido apresentar atividade inibidora da peroxidação lipídica.

20 5. "USO DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA*" de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de ser para preparação de composições dermocosméticas para a prevenção e combate ao dano fotooxidativo causado à pele pela radiação ultravioleta.

25 6. "USO DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA*" de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de ser para preparação de composições dermocosméticas para prevenir e combater o fotoenvelhecimento cutâneo.

7. "USO DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA*" de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo fato de ser para preparação de composições farmacêuticas para prevenir e tratar o câncer de pele.

8. "COMPOSIÇÃO PARA PREVENÇÃO E/OU COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA PELE, ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU CÂNCER DE PELE À BASE DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA*" como definido nas reivindicações 1 a 7, caracterizado por ser o extrato da planta *Pothomorphe umbellata* o componente ativo.

9. "COMPOSIÇÃO PARA PREVENÇÃO E/OU COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA PELE, ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU CÂNCER DE PELE À BASE DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA*" de acordo com a reivindicação 8 por ser conter a formulação na faixa de 0,005 a 20,0% de 4-nerolidilcatecol presente na *Pothomorphe. umbellata*..

10. "COMPOSIÇÃO PARA PREVENÇÃO E/OU COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA PELE, ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU CÂNCER DE PELE À BASE DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA*" de acordo com as reivindicações 8 e 9 caracterizado por conter de 0,005 a 20,0% de 4-nerolidilcatecol do extrato de *Pothomorphe umbellata* e o restante de carreadores comuns e usuais.

11. "COMPOSIÇÃO PARA PREVENÇÃO E/OU COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA PELE, ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU CÂNCER DE PELE À BASE DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA*" de acordo com as reivindicações 8 a 10 por ser a composição apresentada em todas as formas para uso tópico.

12. "COMPOSIÇÃO PARA PREVENÇÃO E/OU COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA PELE, ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU CÂNCER DE PELE À BASE DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA*" de acordo com a reivindicação 11 por ser a composição apresentada na forma de gel.

13. "COMPOSIÇÃO PARA PREVENÇÃO E/OU COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA PELE, ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU CÂNCER DE PELE À BASE DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA*" de acordo com a reivindicação 12 por ser composta por:

- a) carboximetilcelulose 0,01-10,0 %
- b) propilenoglicol 0,01-50,0%
- c) metilparabeno 0,01-3,0%
- d) extrato padronizado de *Pothomorphe umbellata* de forma que a formulação contenha de 0,005 a 20,0% de 4-nerolidilcatecol
- e) Água destilada q.s.p. 100,0%

14. "COMPOSIÇÃO PARA PREVENÇÃO E/OU COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA PELE, ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU CÂNCER DE PELE À BASE DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA*" de acordo com a reivindicação 11 por ser a composição apresentada na forma de hidratante.

15. "COMPOSIÇÃO PARA PREVENÇÃO E/OU COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA PELE, ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU CÂNCER DE PELE À BASE DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA*" de acordo com a reivindicação 11 por ser a composição apresentada na forma de loção.

16. "COMPOSIÇÃO PARA PREVENÇÃO E/OU COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA PELE, ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU CÂNCER DE PELE À BASE DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA*" de acordo com a reivindicação 11 por ser a composição apresentada na forma de protetor solar.

17. "COMPOSIÇÃO PARA PREVENÇÃO E/OU COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA PELE, ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU CÂNCER DE PELE À BASE DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA*" de acordo com a reivindicação 11 por ser a composição apresentada na forma de protetor labial.

30p

18. "COMPOSIÇÃO PARA PREVENÇÃO E/OU COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA PELE, ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU CÂNCER DE PELE À BASE DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA*" de acordo com a reivindicação 11 por ser a composição apresentada na forma de creme.

19. "COMPOSIÇÃO PARA PREVENÇÃO E/OU COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA PELE, ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU CÂNCER DE PELE À BASE DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA*" de acordo com a reivindicação 8 caracterizada pelo fato de apresentar atividade antioxidante.

20. "COMPOSIÇÃO PARA PREVENÇÃO E/OU COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA PELE, ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU CÂNCER DE PELE À BASE DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA*" de acordo com a reivindicação 8 caracterizado pelo fato de apresentar atividade inibidora de peroxidação lipídica.

21. "COMPOSIÇÃO PARA PREVENÇÃO E/OU COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA PELE, ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU CÂNCER DE PELE À BASE DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA*" de acordo com a reivindicação 8 caracterizado pelo fato de ser usada para a prevenção e combate ao dano fotooxidativo causado à pele pela radiação ultravioleta.

22. "COMPOSIÇÃO PARA PREVENÇÃO E/OU COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA PELE, ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

E/OU CÂNCER DE PELE À BASE DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA*" de acordo com a reivindicação 8 caracterizado pelo fato de ser usada para prevenir e combater o fotoenvelhecimento cutâneo. 31

5 23. "COMPOSIÇÃO PARA PREVENÇÃO E/OU COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA PELE, ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU CÂNCER DE PELE À BASE DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA*" de acordo com a reivindicação 8 caracterizado pelo fato de ser usada para prevenir e tratar o
10 câncer de pele.

24. "MÉTODO DE APLICAÇÃO DAS COMPOSIÇÕES DERMOCOSMÉTICA E/OU FARMACÊUTICA PREPARADAS À BASE DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA* PARA PREVENÇÃO E/OU COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA
15 PELE, ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU CÂNCER DE PELE" como definido nas reivindicações 8 a 23 caracterizado pelo fato de se administrar topicamente as composições dermocosméticas e farmacêuticas de forma a permitir uma resposta terapêutica satisfatória.

20 25. MÉTODO DE APLICAÇÃO DAS COMPOSIÇÕES DERMOCOSMÉTICA E/OU FARMACÊUTICA PREPARADAS À BASE DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA* PARA PREVENÇÃO E/OU COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA PELE, ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU CÂNCER DE PELE" de
25 acordo com a reivindicação 24 por ser o extrato da planta *Pothomorphe umbellata* o componente ativo.

26. MÉTODO DE APLICAÇÃO DAS COMPOSIÇÕES DERMOCOSMÉTICA E/OU FARMACÊUTICA PREPARADAS À BASE DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA* PARA
30 PREVENÇÃO E/OU COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA

PELE, ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU CÂNCER DE PELE" de acordo com as reivindicações 24 e 25 por apresentar atividade antioxidante.

32p

27. MÉTODO DE APLICAÇÃO DAS COMPOSIÇÕES DERMOCOSMÉTICA E/OU FARMACÊUTICA PREPARADAS À BASE DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA* PARA PREVENÇÃO E/OU COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA PELE, ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU CÂNCER DE PELE" de acordo com as reivindicações 24 e 25 por apresentar atividade inibidora da peroxidação lipídica.

28. MÉTODO DE APLICAÇÃO DAS COMPOSIÇÕES DERMOCOSMÉTICA E/OU FARMACÊUTICA PREPARADAS À BASE DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA* PARA PREVENÇÃO E/OU COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA PELE, ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU CÂNCER DE PELE" de acordo com as reivindicações 24 e 25 por se aplicar na prevenção e combate ao dano fotooxidativo causado à pele pela radiação ultravioleta.

29. MÉTODO DE APLICAÇÃO DAS COMPOSIÇÕES DERMOCOSMÉTICA E/OU FARMACÊUTICA PREPARADAS À BASE DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA* PARA PREVENÇÃO E/OU COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA PELE, ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU CÂNCER DE PELE" de acordo com as reivindicações 24 e 25 por se aplicar na prevenção e combate ao fotoenvelhecimento cutâneo.

30. MÉTODO DE APLICAÇÃO DAS COMPOSIÇÕES DERMOCOSMÉTICA E/OU FARMACÊUTICA PREPARADAS À BASE DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA* PARA PREVENÇÃO E/OU COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA PELE, ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU CÂNCER DE PELE" de

acordo com as reivindicações 24 e 25 por se aplicar na prevenção e tratamento do câncer de pele.

33f

34h

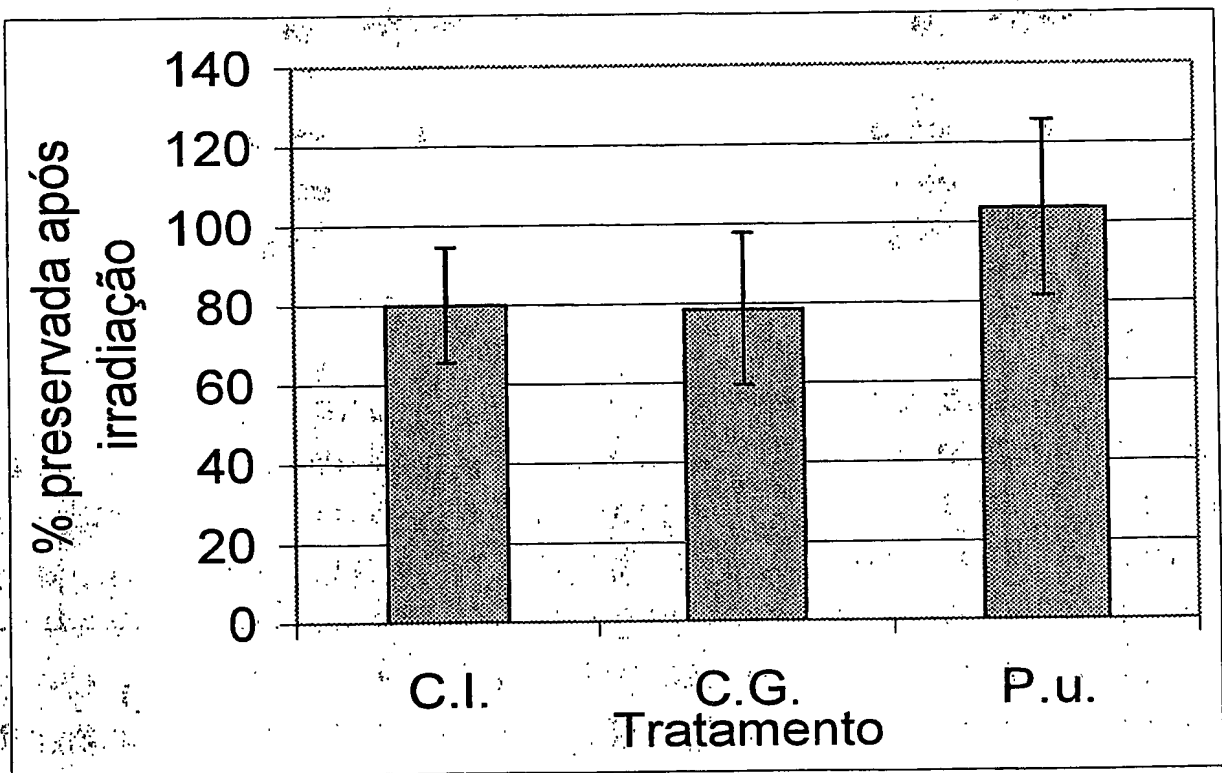


FIGURA 1

35p

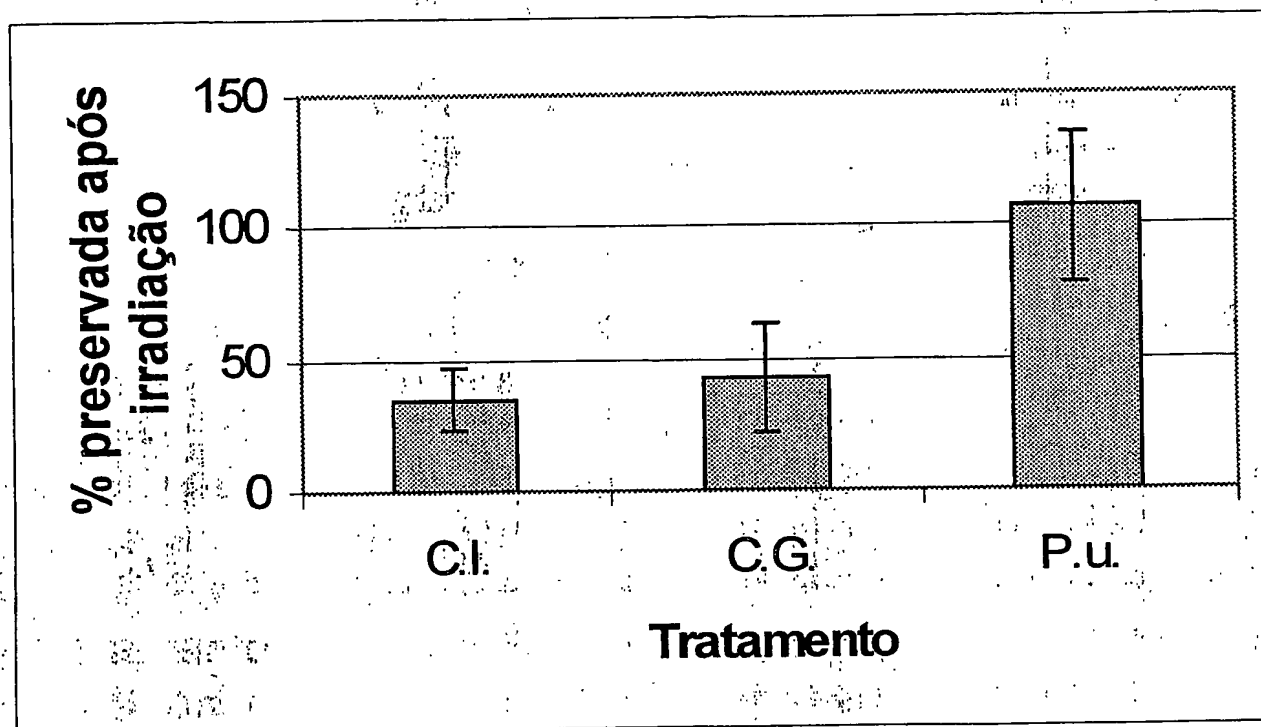


FIGURA 2

36p

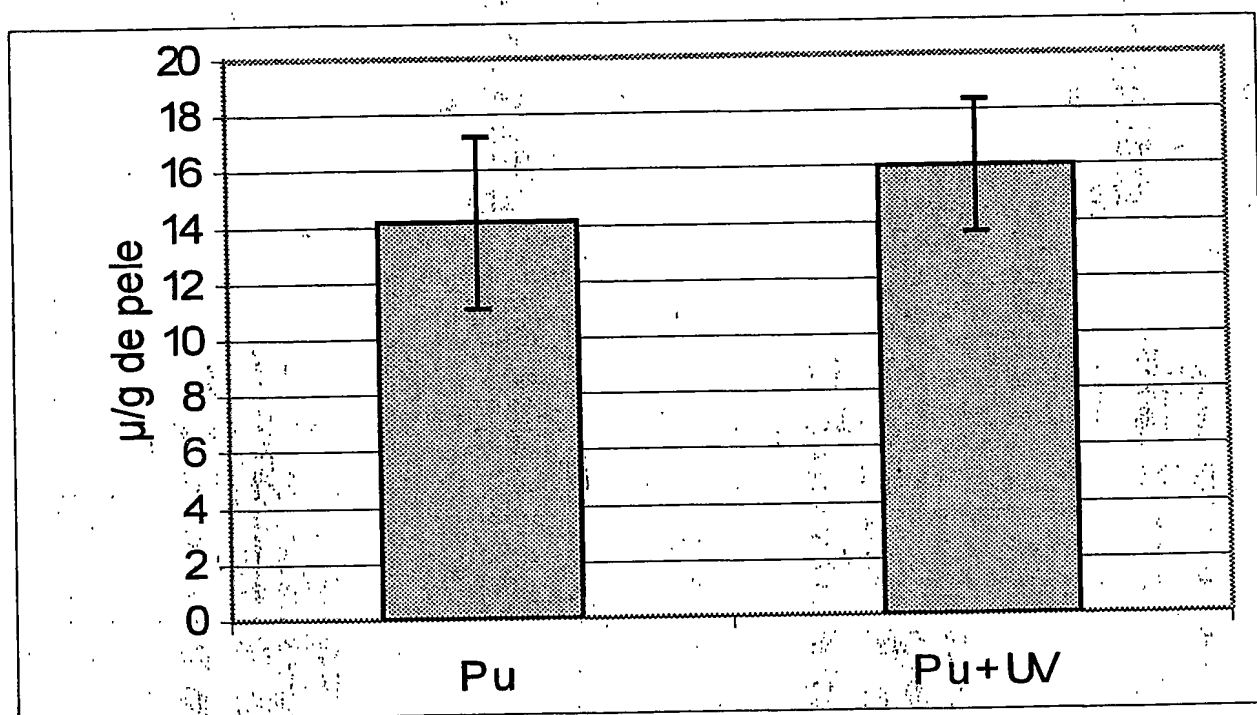


FIGURA 3

37b

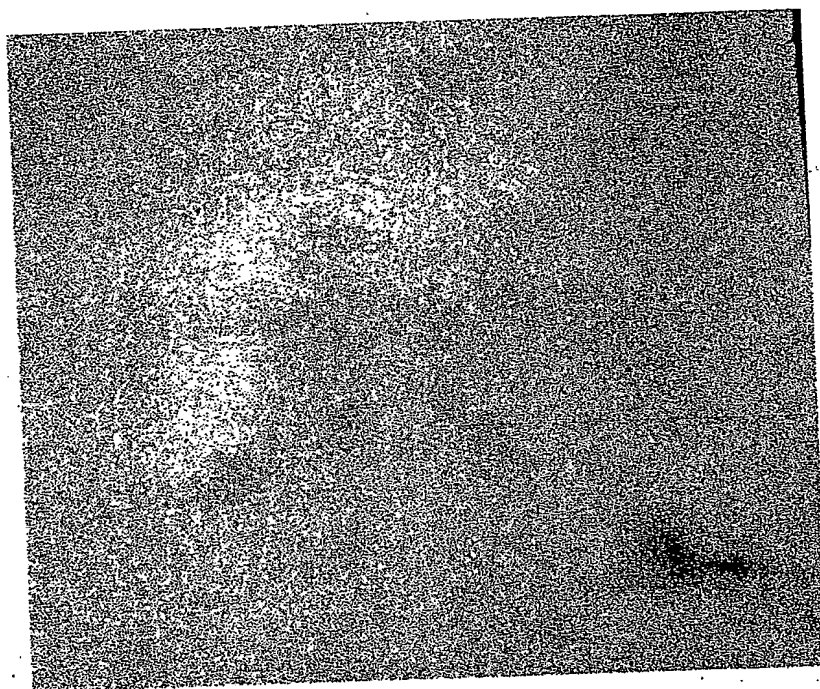


FIGURA 4

38p

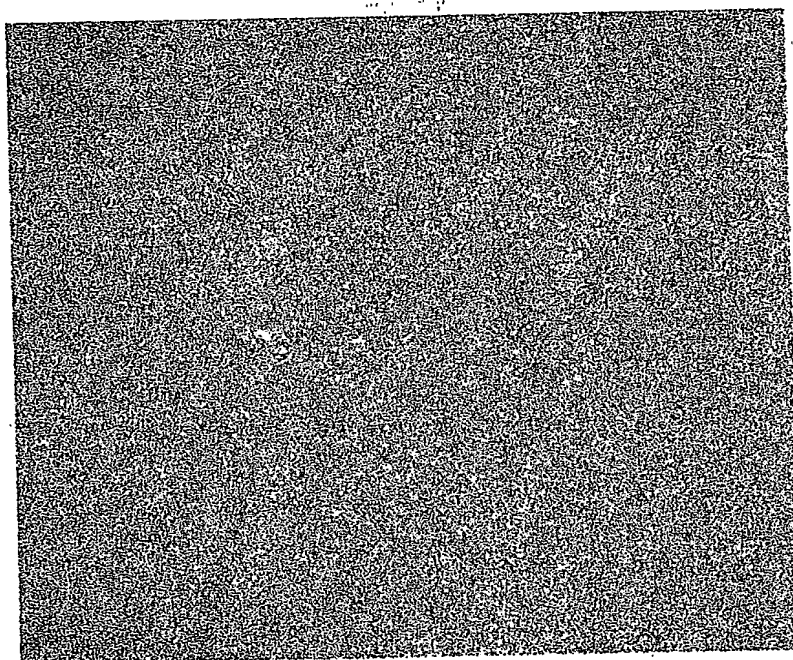


FIGURA 5

RESUMO

39fr
"USO DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA* PARA
PREPARAR COMPOSIÇÕES DERMOCOSMÉTICA E/OU
FARMACÊUTICA PARA PREVENÇÃO E/OU COMBATE AO DANO
5 FOTOOXIDATIVO NA PELE, ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU
CÂNCER DE PELE; COMPOSIÇÃO PARA PREVENÇÃO E/OU
COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA PELE,
ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU CÂNCER DE PELE À BASE
DE EXTRATO DE *POTHOMORPHE UMBELLATA* E MÉTODO DE
10 APLICAÇÃO DAS COMPOSIÇÕES DERMOCOSMÉTICA E/OU
FARMACÊUTICA PREPARADAS À BASE DE EXTRATO DE
POTHOMORPHE UMBELLATA PARA PREVENÇÃO E/OU
COMBATE AO DANO FOTOOXIDATIVO NA PELE,
ENVELHECIMENTO CUTÂNEO E/OU CÂNCER DE PELE"

15 Trata a invenção do uso de extrato de *Pothomorphe
umbellata* para preparar composições dermocosmética e/ou
farmacêutica para prevenção e/ou combate ao dano fotooxidativo
na pele, envelhecimento cutâneo e/ou câncer de pele. Refere-se
também à composição dermocosmética e/ou farmacêutica para
20 prevenção e/ou combate ao dano fotooxidativo na pele,
envelhecimento cutâneo e/ou câncer de pele preparada à base do
extrato definido, além do método de aplicação das composições
dermocosmética e/ou farmacêutica preparada à base do extrato
desta planta, de forma a prevenir e/ou combater o dano causado à
25 pele pela exposição excessiva aos raios ultravioleta do sol e a
lâmpadas de bronzeamento artificial.

A presente invenção situa-se nas áreas de Farmácia e
Medicina e faz uso do extrato obtido de *Pothomorphe umbellata*
para preparar composições dermocosmética e/ou farmacêutica e

constituem uma alternativa importante para prevenção e/ou
combate ao dano fotooxidativo, fotoenvelhecimento cutâneo e/ou
câncer de pele, preocupações sérias dos agentes de saúde, devido
ao aumento da exposição à radiação ultravioleta causada pela
5 diminuição da camada de ozônio da Terra.

Hof

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.